GENETICS

(BETA EDITION)



Just understand Pediatrics :)

With

Prof. Dr Mohammed Abo El-Asrar

Edited By

El-Azhar Medical students 2012

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Genetics INDEX

Total pages = 39

Total time = about 6.5 hours

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف المرسلين سيدنا محمد صلى الله عليه وعلى اله وصحبه وسلم ثم أما بعد

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم

نضر الله امرا سمع منا حديثا فبلغه غيره ، فرب حامل فقه الى من هو أفقه منه ، و رب حامل فقه ليس بفقيه ، ثلاث لا يغل عليهن قلب مسلم : إخلاص العمل لله ، و مناصحة ولاة الأمر ، و لزوم الجماعة ؛ فإن دعوتهم تحيط من ورائهم و من كانت الدنيا نيته فرق الله عليه أمره ، و جعل فقره بين عينيه ، و لم يأته من الدنيا الا ما كتب له ، و من كانت الآخرة نيته جمع الله أمره ، و جعل غناه في قلبه ، و أتته الدنيا و هي راغمة

الراوي : زيد بن ثابت - المحدث : الالباني - المصدر :صحيح الترغيب - خلاصة حكم المحدث : صحيح

تنبيهات هااااامة

- الملف اللي بين ايديكم ما هو الا تفريغ لمحاضرات ..و انتوا عارفين ان محاضرة يعني دكتور بيشرح .. وعارفين اني لو سرحت شوية هو والدكتور بيشرح هحس اني تايه .. ولو روحت متأخر وحضرت المحاضرة من نصها مثلاً بردوا هحس اني تايه .. ولو فوت محاضرة في موضوع معين وجيت احضر المحاضرة التالية للموضوع ده .. بردو هحس اني تاييييه
- حاولنا بقدر الإمكان في التفريغ ده اننا ننسق الموضوع ونحط Items وكمان sub items عشان الموضوع يبقي منظم ومتحسوش بالغربة وانتوا بتقروا الكلام ده

لذلك يا ريت لما تيجي تقرا .. اعتبر نفسك في محاضرة بالظبط .. فاقرا بنفس تسلسل التفريغ – لو ما امكنش .. فياريت اقرا المحاضرة علي بعضها .. ويا حبذا كمان لو سمعت المحاضرات وتابعت مع الورق ده .

- التفريغات دي ما هي إلا الكلام اللي بيقولوا الدكتور .. بس مش بالنص .. تقدر تقول فيما معناه .. وما اعتقدش انك لو سمعت الدكتور أبو الأسرار هتحتاج تكتب أكتر من الكلام ده .
- حاولنا تحري الدقة بقدر الامكان سواءاً في سماع الكلام أو كتابته أو تنسيقه .. فإذا وجدت أي أخطاء أو ان صياغة الكلام أدت إلي فهم المعلومة بطريقة خطأ .. فياريت تعذرونا .. ولو شاكين في أي معلومة ارجعوا للمحاضرة بتاعتها وأتاكدوا منها .. أو حتي ارجعوا لأي مصدر آخر للتأكد منها .
- الكلام اللي باللون الرمادي .. دا كلام خاص بالمنسق أو كاتب الموضوع (مش تبع تفريغ المحاضرات)
- وياريت لو ليكم اي اقتراحات بخصوص التفريغات دي ماتبخلوش علينا بيها و هنكون سعداء جداً بمعرفتها

كل الشكر والتقدير للرائع ا.د / محمد ابو الاسرار

سائلين المولي عز وجل ان يجزيه عنا كل خير .. وان يكون هذا بمثابة علم ينتفع به بالنسبه لاستاذنا الفاضل

تمت كتابة هذا التفريغ بواسطة فريق عمل أطباء المستقبل وفريق عمل الانوفيشن

طب الازهر

نسألكم الدعاء





منتصف محاضرة 28

Genetics

- موجود في الأطفال فقط
- برانش أسهل ما يكون وممتع جداً وقصير جداً
- عبارة عن موضوعين :

1- Inheritance وهنبدأ فيه النهاردا
2- Chromosomal abnormalities

Basics

نتكلم الأول عن شوية basics

- إحنا عندنا 46 كروموسوم ·· عبارة عن أزواج متماثلة ·· كل كروموسوم له كروموسوم آخر توآمه
→ So, called 23 pairs of chromosomes
- الـ23 زوج يقسموهم الى مجموعتين اللي هما 22 pairs (autosomal) + 1 pair (sex)
← وجدوا إن الـ 22 pairs ليس لهم علاقة بالنوع (ولد ولا بنت) ← Called autosomal chromosomes
← والـ 1 pair ← sex chromosome
→ May be → XX بنت or → XY ولد

<u>- تعالوا نشوف الـ anatomy بتاع الـ chromosome</u>

- إحنا كلنا عارفين إنهم عبارة عن أجزاء من الـ DNA
- هنشوف شكله وقت الـ mitosis أو الـ meiosis ·· في مرحلة اسمها metaphase
- الكروموسوم عبارة عن فرعين كل فرع بيسموه chromatid
- ماسكين في نقطة لا يمكن أن ينفصلوا الا ساعة الإنقسام ← by centromere
- الـ centromere ← مقسم الـ chromosome الى جزء قصير وجزء طويل (Short arm and long arm)
- الـ short arm ← بيرمزوا (أي ·· علماء الوراثة) ليه بالحرف P ·· الـ long arm ← بيرمزوا ليه بحرف الـ Q
- وجدوا إن أطوال الـ chromosomes مختلفة ··

فقسموه حسب الطول الى 3 أنواع

→ Long , Short & Medium size

ما هو أطول chromosome ؟؟؟ ← الـ X ·· وأقصرهم على الإطلاق ؟؟؟؟ ← الـY

طب هل الطول يكفي لتميز الـchromosome ؟؟؟ قالك لأ ،،،

دا كمان قسموهم حسب مكان الـ centromere

<u>الحقيقة مفيش centromere في نص الـ short and long arm</u> ·· فقسموهم حسب مكان الـ centromere كالآتي :

1- Metacentric chromosome → beside the center
معناها إن الـ long and long arm قريبين من بعض في الطول
2- Centromere in extremities → Acro - centric chromosome (acro → means طرفي)
- معناها ان الـ short arm قصير جداً لدرجة إنه قد لا يرى تحت الميكروسكوب
- ودي مجموعة هتهمنا جداً منهم 22 ,18 ,21 ···· وهناخدهم إن شاء الله
3- if between 1 & 2 (لا هو في النص ولا هو في الطرف) → called Sub metacentric chromosome

- هنشوف دلوقتي الـ chromosome في وضعه العادي (الـ 2 chromatids ماسكين في بعض '''' when no cell division)
طبعاً الشبتر ده أغلبه كان بيترسم ع السبورة ... فأنا سامع المحاضرة زيي زيكم .. فمش هفرض عليكم فهمي للكلام ده وارسملكم (فقد يكون فهمي خطأ) .. وهسيب كل واحد فيكم يتخيل المكتوب

- لو كبرناه شوية ←

- هنلاقي كل arm متقسم (تحت الـ Electron microscope بصبغات معينة).. الى وحدات ← لا تتعدى 9 وحدات لكل arm (وده مهم عشان يعملوا خريطة وراثية)
- كل وحدة اسمها region فكل arm .. يقسم الى كذا region
- وقالك عشان أعمل خريطة لازم أحط أرقام عشان تبقى معروفة ← فبدأوا يحطوا ترقيم .. واتفقوا يبدأوا من عند الـ centromere .... 1-2 -3 - 4

مثال '''لما يجي يقولي الـ region رقم 3 الموجودة في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 8 .. كده أنا هعرف مكانها بالتحديد

- وبدأوا يكبروا الصورة أكبر وأكبر عشان يشوفوا ما داخل الـregion

- فلقيوه متقسم (وده في كل البشر) (الشكل ده في كل البني آدمين '''')
- جوا الـ region لقوها متقسمة الى وحدات أصغر يعلمها الله (ما يعرف حتى الأن من علم الوراثة لا يتعدى الـ 10 % .. سبحان الخالق العظيم)

← التقسيمات الداخلية سموها ← bands

- فالـ region مكونة من عدد غير معلوم من الـ bands .. وبدأوا يرقموا اللي يعرفوه ويشوفوه منها

- وبدأوا يكبروا أكتر ←

- لقيوا جوا الـ band ← Sequence of DNA .. ومسؤولة عن صفة أو بروتين أو enzyme ← يسمي الـ gene
- موجودة جوا الـ band في موقع اسمه locus

← فالـ bands تتكون من أعداد لا تحصى من الـ Locus (وهي موقع الـ gene)

وبدأ يتكلم ازاي احنا ممكن نقدر نقرأ التقارير الوراثية .. وطبعاً الشغل ع السبورة .. فشكل الكتابة غالباً مختلف .. لكن محتواه المسموع هو اللي اتكتب

مثال '''8 P3

- لحنا عندنا في التقارير الوراثية :

← الرقم الأول يدل على رقم الـ chromosome .. ثم الـ P تدل على الـ short arm (أو الـ Q اللي هو Long arm)

يليه رقم الـ region والأرقام التالية .. رقم الـ bands والأرقام الصغيرة (اللي هي رقم 3 هنا في مثالنا) اللي فوق ← رقم الـ locus

والـ dash معناها deletion (" - " = dash ← يعني علامة ناقص)

الدكتور كتب شوية أرقام عجيبة طبعاً مش شايفهم .. بس هكتبلكم اللي نطقه (وخدوا بالكم الشكل قد يختلف)

- 8P 2 23 ^313

معنى الكلام اللي الدكتور كتبه

- إن العيان عنده الجين الموجود على الـ locus 313 في الـ band رقم 23 في الـ region رقم 2 في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 8 حصله deletion
- قلنا الـ anatomy بتاع الـ chromosomes بيكون واحد فينا كلنا لكن الصفات تختلف :

INHERITANCE

1- Autosomal inheritance

- In one pair of autosomal chromosome → Same anatomically but different in gene

الأزواج متماثلة anatomically وليس في الـ genes

- إحنا كـ medicine بنتكلم على علاقة الـ Normal gene with pathological gene (سيبكم من شغل حبات البسلة بتاع 3 ثانوي)

- هنفترض إن عندنا 2 identical loci ← Normal gene on one and normal gene on other locus

← فنقول عليها homozygous (2 identical gene on 2 identical loci) .. (ودي المعروفة باسم genotype)

فهنا الgenotype ← homozygous .. وهنا clinically بيكون completely normal person

- عندنا الـ clinical manifestations .. بتوع الوراثة بيسموها الـ phenotype

So, here ← phenotype ← normal

- لو جينا لشخص أخر ولقينا 2 pathological gene on 2 loci

So, genotype → homozygous

phenotype → diseased

- وفي المثالين دول حتى الأن لم نعرف إذا كان الـ gene ← dominant or recessive

- طب لو شخص تالت

→Normal gene in one locus and pathological gene on opposite locus

So, genotype → heterozygous

← ومن خلال الـ phenotype نعرف إذا كان الـ pathological gene ← dominant or recessive

* So, if phenotype → diseased → so pathological gene (is dominant)

وإذا كان الجين dominant يظهر أثره في الـ Homo أو الHeter

* If phenotype → normal → so, pathological gene (is recessive)

وإذا كان الجين recessive يظهر في الـ homo فقط

<u>**فالـ hetero هو اللي هيحكم على الـ gene إذا كان dominant Or recessive**</u>

Autosomal dominant inheritance

إحنا بنتكلم على pathological gene .. مش الصفات بتاعت 3 ثانوي

الـ items دي متقلتش كده أثناء الشرح .. بس أنا حطيتها من مذكرة د أبو الأسرار عشان الموضوع ميبقاش عايم وكلامنا يبقي محدد

Characters

1 - no sex difference (as autosomal)

2- may be homo or hetero .

وما دام dominant نزمز له بالحرف الكبير D (يبقي الـ pathological gene هو الـ D) .. لذلك أي بني آدم هيكون حاجة من تلاتة :

→ DD or Dd or dd

- DD ➔ diseased (phenotype)
- Dd ➔ also, diseased
- dd ➔ normal (phenotype) (NO pathological gene)

- So, if phenotype = diseased → So, heterozygous or homozygous
- And person with phenotypically free (normal) → No pathological gene أصلاً

3- so, unaffected persons are genotypically normal & phenotypically normal

4- one of the parents must be affected .

لو جالي واحد diseased .. اللي هو (DD or Dd) ..

.. افترضنا الشخص الـ diseased ده جاي بـ DD (Homozygous) ← D from mother + D from father

← يبقى الأم لازم تكون diseased .. وكمان الأب لازم يكون diseased

- طاب إذا كان Dd (heterozygous)

نفترض ان الأب اداله الـ D ➔ لذلك الأب diseased.. فالأم اديتله الـ d ➔لذلك الأم حاجة من اتنين .. diseased or free (normal)

So, if any autosomal inheritance at least one of the parents is diseased

- معظم الأمراض اللي بتورث عن طريق الـ dominant gene .. معظمها mild disease (ليست قاتلة ولا بتعمل عاهات ودا من فضل الله علينا لأنه جين قوي

- فيهمنا في الـ history نسال على الـ family history .. وأهم حاجة ،،، الأب والأم

مثال علي كده الـ spherocytosis .. لازم أحد الأبوين يكون عنده بردو

ويسالك شفوي ،،،،

قولي أمثلة عليها ؟؟

Spherocytosis, VW disease, bone disease, achonodroplasia and oesteogenesis imperfecta

والـ BA وأمثلة كتيرة

ويسالك إيه هي الـ criteria بتاعت الـ AD inheritance ؟؟؟؟

طب يقولك ،، لو الأب والـم معندهمش spherocytosis والولد عنده ؟؟ تفسرها بايه ؟؟

الإجابة :

1- new mutation :

- أقوله أول حاجة ممكن تكون new mutation ➔ which is very common

← بأنه اتعرض لـ teratogen وهو في بطن أمه مثلاً

2- variable expression of the gene :

- وده الإحتمال التاني ،،، عندنا أمراض تاتي في صور إكلينيكية مختلفة

زي جين الـBA ➔ يجيلك بـ (or any other atopic disease) May BA or allergic rhinitis or allergic sinusitis (يجيلك بأي حساسية) .. عنده أي حساسية أخرى ← Called variable expression of the gene

3- gene penetrance :

-وده الاحتمال الثالث : واكتشفوا إن الـ *gene factor* ده عامل من العوامل المساعدة على ظهور المرض .. لكن ،،، لازم يكون في الـ *environmental factors* لظهور المرض

مثال ،،، لجين مش *recessive or AD*

إن طفل عنده *G6PD deficiency* ← لو مخدش حاجة فيها *antioxidant* ← لا تظهر عنده

هنفترض إن جد (جد وعنده حفيد) عنده *G6PD* ،،، ممنوع عنه الفول وعارفينه من زمان

خلف ،،، فبناته ،،، مفيش واحدة ظهر عندها ،،، وكذلك أحفاده ،،، نفترض في ولاد أحفاده (ابن حفيدته مثلاً)

وصل لـ 6 شهور وأكل فول ،،، وحصله *hemolysis* وراح المستشفى

قالوا عنده أنيميا الفول سالوا الأب والأم وقالوا معندناش حد في العيلة .. فلما سالوا أبائهم ..اكتشفوا إن الجد كان عنده فإزاي كان موجود عند الراجل وظهر في الجيل التالت .. دي حاجة بيسموها *gene penetrance*

يعني إيه ؟؟؟

- قالك ان الجين محتاج عشان يظهر *Need environmental factors*

← فهنا مثلاً لا ولاده ولا أحفاده أكلوا فول .. لكن ابن حفيدته ← تعرض (اكل الفول) فظهر عليه الجين

أمثلة أخرى ،،، (الـ *BA* أو *bronchogenic carcinoma*)

4- illegal son

أخر إحتمال ،،،، سوء الظن ،،، الإبن ليس من أبيه ،، ودي ملناش دعوة بيها

AR (Autosomal recessive gene inheritance)

Characters

الـ *items* دي متقلتش كده أثناء الشرح .. بس أنا حطيتها من مذكرة د أبو الأسرار عشان الموضوع ميبقاش عايم وكلامنا يبقي محدد

1 - No sex differences

2- the affected person should be homozygous .

- Pathological recessive gene (r) متنحي

وأي بني آدم هيكون حاجة من تلاتة :

RR or Rr Or rr

- *if RR* ➔ *normal*
- *if Rr* ➔ *normal*
- *only rr* ➔ *diseased*

so, if pheotypically normal may be genotypically normal or carrier

but, if phenotypically diseased ➔ homozygous genotype

وله أمثلة كتيرة ،،،

All inborn error of metabolism, thalassemia , sickle cell anemia, hemophilia

3- so, unaffected persons (phenotypically norma) are either genotypically normal or hetero (carrier)

4- both parents are carrier or one diseased & the othe is carrier .

- طب لو واحد *diseased* ← *rr* .. يبقى الأب والأم هيكونوا كالآتي :
- *may both* ← *rr* ← الإتنين *diseased*

(*NB* وللأسف الأمراض اللي تورث بالـ *r* تكون معظمها *lethal* ← *morbidity* ↑ ↑ *Or* تعمل عاهات)

← لذلك كون الأم والأب *rr* ← غير منطقي

مش هيرضوا يتجوزوا ← ولو اتجوزا غالباً مش هيخلفوا (مثالنا هنا الـ *B- thalassemia major*) .. لأن الـ *hemosiderosis* (اللي هي واحدة من الـ *complications* بتاعت الـ *B thalassemia major*) هتكون دمرت الـ *gonands* في الأب أو الأم أو الاتنين

- فالأوقع إن التركيب الجيني يكون *Rr* (مش عارفين إن هما *diseased*) وغالباً الحكاية دي بتكون أكتر في زواج الأقارب

لذلك يهمنا السؤال عن الـ *consanguinity* لأننا بنخاف من *r*

(*recessive pathological gene more common in cansanguant marriage*)

سؤال شفوي ...

في الـ *consanguinity* يسالك مدى صلة القرابة ... ؟؟

أوعى تقوله *1st degree* (دي بتاعت الأخ والأخت)

- لو قالتلك الأم ان جوزي يقربلي بانه ابن عمي أو ابن خالي أو خالتي .. *Called 1st cousin or Second degree consanguinity*
- لو قرايب حاجة تانية *Called 3rd degree consanguinity Or 2nd cousin*
- ما عدا ذلك (معارف مثلاً) *Non consanguant marriage*

انتهت المحاضرة رقم 28 ويارب تكونوا استفدتوا منها

نهاية محاضرة 28 - بداية محاضرة 29

2- Sex chromosome inheritance

- الـ *gene* بيكون على الـ *X* أو على الـ *Y* كروموسوم
- عندنا الـ *female* بتكون *XX* ← والـ *male* بيكون ← *XY* .. والـ *X* ده الأطول والـ *Y* ده الأقصر
- وقلنا إن الأزواج متماثلة *anatomically* ←

So, female → *XX* → *both typically identical* .. *But, male* → *XY* →

← عنده *X* واحد فقط والـ *Y* مش زيه .. فأي جين على أحدهما سيظهر تأثيره.. لأنه مفيش جين آخر منافس على الكروموسوم الأخر

سواءاً كان *dominant or recessive*

طب إيه وضع الـ *male* ← *Homo or heterozygous* ؟؟؟؟

معندوش 2 شبه بعض .. فسموا اي جين موجود في هذا الوضع ← *hemizygous* (*Either on X or Y*)

X - linked recessive gene

- الكلام على *pathological gene* موجود على الـ *X*

- الـ female بتكون XX والـ Male زي ما احنا عارفين XY
- فلو الـ X هي الـ affected هنلاقي الـ male هو الـ diseased ·· لكن الـ female هنا ← carrier as it is a recessive gene
- لذلك أي مرض في الدنيا X - linked recessive ·· بيكون common in males
→ As G6PD, Douchenne myopathy, hemophilia A and B

ما تأثير الـ X - linked recessive على الوراثة ؟؟

- نفترض إن Male و female اتجوزوا ·· احتمالات الأولاد
XX VS XY
So, XX - XX - XY - XY
← في كل حمل female to male = 1: 1 (نسبة إنه يكون ولد أو بنت في كل حمل)

طب لو عندنا pathological gene عند الزوج وليكن G6PD ؟؟

احتمالات التوريث في الأولاد كالأتي ،،،
Here → father is diseased ·· Mother is Normal
→ So, all daughters → carrier
← خدوا الـ X من الأب (Male) ·· وكل الـ sons ← normal
- يعني كل الـ females (البنات) ← phenotype ← Normal ·· والـ genotype بتاعهم ← carrier

طب لو كانت الزوجة carrier وزوجها normal ؟؟

XX (الحرف الملون ده يرمز لل X diseased) دي الأم ·· واتجوزت XY normal person
XX VS XY
الإحتمالات كالآتي : XY - XY - XX - XX
تعالوا نفسر المكتوب فوق ده :

1- genotype →
نص الـ females ← carrier (XX) ·· ونص الـ Males ← diseased (XY)

2- phenotype →
All females → normal ·· 1/2 males → diseased

،،،،،، طيب ،،، لو الأم diseased والأب سليم ؟؟

XX VS XY
الإحتمالات كالآتي : XY XY - XX - XX
يبقا تفسير الكلام المكتوب ده :

1- Genotype
All females → carrier ... all males → diseased

2- phenotype
all females → normal ·· All males → diseased

لذلك الخطورة أكثر على الولد

← وأخطر الـ generations ·· لو كان الـ gene في الأم ··
(فصدق رسول الله صلي الله عليه وسلم حينما قال (تخيروا لنطفكم فإن العرق دساس))

- فسواءاً كانت الأم *carrier* أو *diseased* لازم يأثر على الـ *generation*

الخلاصة

١. إذا كان الأب *diseased* ← كل الـ *offspring* في الـ *phenotype* ← بيكونوا *normal*
٢. إذا كانت الأم *Normal* ← الـ *offspring* كلهم *normal*
٣. إذا كانت الأم *carrier* ← نص الولاد هيكونوا *diseased*
٤. إذا كانت الأم *diseased* ← كل الولاد *diseased* وكل البنات *carrier*

السؤال يتسال إزاي ؟؟؟؟

يقولك الـ *G6PD* ده *common in males* ولا في الـ *females* ؟؟؟

الإجابة ،،، *common in males*

يقولك .. طب إمتى يجي في الـ *female* ؟؟؟

(لازم عشان تبقى ***diseased*** **تكون** ***homozygous*** **)**

1- diseased father & the mother is carrier

- أول إحتمال إن الأب *diseased* والأم *carrier*

2- diseased mother & farher

- أو الأم *diseased* والأب *diseased*

XX VS *XY*

3- turner $:

- طب ،،، افترضنا إن الـ *female* عندها *X* واحدة وعليها الـ *gene* وده هو الـ *turner syndrome* ودا الإحتمال الثالث الأم تكون *carrier* أو الأب *diseased*

4- new mutations :

- الإحتمال الرابع .. ان البنت عندها *One gene* ← *So, carrier*

← وان وهي *fetus* اتعرضت لـ *mutation* دمرت الـ *gene X normal* .. أصبحت *homozygous*

→ *New mutation in a carrier*

5- lyon's theory

الإحتمال الخامس .. حاجة عندنا اسمها *lyon's theory*

- افترضنا عندنا اثنين *females* كالآتي : *XX* - *XX*

So, both are genotypically → carrier

← والمفروض حسب قوانين الوراثة الـ *phenotype* بيكونوا *Normal*

- لكنهم وجدوا أحد هاتان الـ *females* ← *Phenotypically normal* .. والأخرى *diseased*

- فسرت هذا الكلام السيدة *Lyon* .. وقالت إن عندنا الخلية جواها الـ *nucleus*

← فوجدت إن الـ *nucleus* لا تستطيع أن تتحمل أكثر من *X* كروموسوم .. والـ *X* الزائدة ستصبح بره الـ*nucleus*

- اللي برا دي بيحصلها *condensation* (وتبقى *non functioning*) .. وتحتفظ بيها الخلية جنب الـ *N* وتكون حاجة اسمها *Barr body*

← لذلك الـ *male* معدوش الـ *Barr body* والـ *female* عندها

- ولو عندي *3 X* يبقى عندي *2 Barr bodies*

NB الخلية تحتفظ بالـ *Extra X* لتوريثه للخلايا القادمة عند الإنقسام

وقواعد الوراثة بتقول أي كروموسوم خارج الـ *Nucleus* .. يبقى *non functioning* وعليه فإن كل الجينات اللي عليه *Non functioning*

- في الحالة الأولى: (البنت اللي مظهرش عليها المرض)

- كان عندنا الـ *chromosome - X* .. اللي كانت جاية من الأم .. هي اللي مكونة الـ *Barr body* .. وهي اللي عليها الـ *pathological gene*

- أما اللي جاية من الأب هي اللي كانت موجودة جوا الـ *Nucleus* .. ومكنش عليها الـ *pathological gene* .. وهي اللي *functioning*

فبالتالي الـ *female* لا يظهر عليها تأثير هذا الـ *pathological gene*

- لكن الحالة التانية : (البنت اللي ظهر عليها المرض)

- الـ *X* اللي جاية من الأم موجودة جوا الـ *nucleus* وعليها الـ *gene* وهو شغال .. والـ *X* اللي جاية من الأب برا مكونة الـ *Barr body* ومش شغالة

- فعلي الرغم إن الـ *gene* بيكون *recessive* .. لكن الـ *dominant* (اللي هو الـ *normal*) موجود على الـ *Barr body* فبالتالي مش شغال .. فظهر تأثير الـ *recessive* على الرغم من وجود الـ *dominant* (اللي على الـ *Barr body*)

So, lyon's theory say that :

Female may be Genotypically carrier (XX) but pathological gene X present on functioning X chromosome so, phenotypically diseased

طب ما الفرق إذاً بين الـ *male* والـ *female* .. طالما عندها بردو *X* واحدة اللي هتظهر ؟؟

أقولك ،،، لا مش زي الـ *male*

- لأن الـ *female* عندها إحتمال إن الـ *X* المصابة تبقى جوا فتشتغل ويظهر الـ *gene* أو برا ومتشغلش فلا يظهر الـ*gene*

- لكن الـ *Males* معندوش غير *X* واحدة ودايماً جوا ،،، فبالتالي احتمال الإصابة في الـ *Males* دايماً أكتر

X - linked dominant

- يظهر لو *homo or hetero*

- ولكن بردو *common in males* .. لأن في الـ *females* ممكن يبقى عندها ،،، لكن موجود على الـ *Barr body* ← فميظهرش (*Non functioning*)

- ودا مرض وحيد فقط *1ry hypophosphatemic rickets*

3- Y - linked inheritance

- الـ *Y* كروموسوم هو اللي عليه الـ *gene* ← *Absolutely in males not in female*

- وللأسف الشديد معظم الـ *pathological gene* اللي تحب تيجي عليه عبارة عن *oncogenes* (أمراض سرطانية)

← لذلك الأمراض السرطانية *more severe and common in males*

← لكن فيه استثناءات زي الأمراض السرطانية الخاصة بالـ *genital system* بتاع الـ*females*

- المفروض طالما الـ *gene* موجود عند الأب لازم يبقى موجود عند الإبن .. لكن في حاجات مظهرتش عند الأبناء وفسروها بالـ *new mutation* .. زي الـ *hairy ear pinna*

فالجينات قد تكون موجودة وقد تختفي

4- Co - dominant inheritance

- معناها إن الجين والجين المقابل له.. مفيش حد *dominant* على التاني .. ودي وجدوها في فصائل الدم

- إن لو واحد فصيلته *A* اتجوز *B* .. فالإحتمالات كالآتي :

A - B - AB - or O

ربما الزيجة كانت بين : *BO VS AO*

فطلعلنا الإحتمالات اللي قولناها *BO (B) - AB (AB) - AO (A) - OO (O)*

5- Intermediated inheritance

- افترضنا عندي *dominant gene* .. زي الـ *shperocytosis* مثلاً

So, genotype is Either Dd or DD → both are diseased

- وجدوا إن الـ *homo* الـ *clinical picture* موجودة عنده وعند الـ *hetero* .. لكن *More severe in homo than hetero*

- طب لو *recessive* زي الـ *thalassemia* .. *rr - Rr*

المفروض الـ *phenotype normal*.. لكن وجدوه عنده *mild anemia* ← *Called thalassemia minor*

6- Germ-line mosaicism

وجدوا حاجة غريبة في الـ *family pedigree* (شجرة العائلة) بتاعت عيلة معينة

NB : about family pedigree

- يرمز للـ *male* بمربع ويرمز للـ *female* بدايرة

يوصل بينهم بخط واحد ،،، معناها متجوزين .. لو خطين يبقوا قرايب

نفترض إتنين اتجوزوا وجابوا خمس عيال .. وليكن ولدين و3 بنات (طبعاً الدكتور بيرسم ع السبورة ☺)

(لما تلاقي المربع مظلل معناها الشخص *diseased*)

فوجدوا الأسرة دي كالأتي :

- عندهم أول طفل عنده مرض معين (والأب والأم ← *normal geno and phenotype*)

- وتاني طفل عنده نفس المرض وهكذا في كل الأولاد .. ودي صعب نفسرها بـ *New mutation*

← فظهرت ظاهرة *germ-line mosaicism*

← كلمة *mosaicism* .. معناها إن الشخص ده خليط بين *normal* (*somatic cell*) .. و *abnormal cells* (*germ cell*)

← وكلمة *germ line* ← معناها *germ cell mutation* (طفرات جينية في الـ *germ cell* بتاعت الأب أو الأم)

7- mitochondrial inheritance

- وجدوا في أسرة من الأسر :

الزوجة عندها مرض معين .. ورثته لكل الولاد والبنات (وده ميمشيش مع الـ *X - linked recessive* أو الـ *X - linked dominant*)

- وتابعوا الظاهرة دي في أحد الأبناء الـ *diseased* اللي اتجوز واحدة *Normal*

ووجدوا إن ولاده *genotype and phenotype* ← *both normal*

<u>ودى حاجة اسمها *mitochondrial inheritance*</u>

- وجدوا إن داخل الـ *mitochondria* يوجد أجزاء من الـ *DNA* (*circular*) قد يكون عليها جينات وقد تكون مرضية

(وعندنا حاجات اسمها *mitochondrial disaese* ← *as mitochondrial encephalopathy*)

- ووجدوا إن الـ *Ovum* فيها *mitochondria* لكن الـ *sperm* مفهوش .. فبالتالي لو الأم عندها المرض فالـ *ovum* هيكون فيها .. توصله لكل الولاد والبنات

- لكن الأب حتي لو عنده ... هيكون مش موجود في الـ *sperm* .. فبالتالي لا يوصله لا الى أولاده ولا الى بناته

8- Genetic hetero-genicity

- دي ظاهرة هنشوفها في الـ differential diagnosis بتاع الـأمراض
- وجدوا إني ممكن الـاقي .. different genotype may cause same phenotype
- وجدوها في الـ albinism مثلاً... فأمراض كثيرة تعمل الـشكل ده (شكل الـ albinism)
← يعني جين الـ albinism أو جينات أمراض أخرى تعمل نفس الـصورة الـمرضية

9- Multi factorial inheritance

- توصلوا في الـنهاية إن الـ gene ما هو الا risk factor (في معظم الـأمراض) و الـ risk factor التانية هي environmental factors .... ودي الـلي هنلاقيها في معظم الـأمراض زي G6PD

سؤال ...

الـ head of sperm فيه Mitochondria ؟؟؟

Mitochondria in tail only وده مبيدخلش في الـ ovum

Chromosomal aberration

معناها إنه حصل طفرات في الـكروموسومات

Etiology

طب إيه الـلي etiology ؟؟؟

كل الـلي هنقوله يعمل ← germ line mosiacism .. يعني غير موجودين في الـأباء لكن يظهر في الـأطفال

1- Old maternal age

- كل ما تقدم سن إنجاب الـزوجة .. كل ما كانت فرصة الـ abnormality أكبر

2- May viral infection

- لأنه بيدخل جوا الـخلية ,, فممكن يغير الـشفرة
فقد يغير في مواصفاتها وبعملي Auto immune disease (الـمصيبة لو دخل على الـ gonadal cells)

3- Teratogen drugs

- أدوية تصل للـ gonadal cells وتعمل فيها تغيرات

4- May exposure to irradiation

- أثرت على الـ gonads

5- May transmitted

من أحد الـأبوين

6- May gene factor

- As fragile X - chromosome

Mechanisms

إزاي تحصل ؟؟؟

A - Non disjunction

- حصل فيه failure of separation of 2 homologous chromosomes
- وده الـ commonest بتصل نسبته الـى 95 % (غالباً ده الـلي بيحصل)

- وعشان نفهمها هنتكلم على الـ cell division .. الـ meiosis :

الـخلية لما تدخل في الـ meiosis فيها 46 كروموسوم

1- In 1st meiotic division →

- كل الكروموسومات تترص في النص بتاع الـ cells ·· كل واحد جنب أخوه ولافين على بعض

(كل واحد يتخيل المرسوم ع السبورة بطريقته)

- تطلع من طرفي الخلية خيوط centeriole fibers وتمسك في الـ centeromere بتاع الـ chromosomes ·· وتتشد ←

- فتفصل الـ chromosomes عن بعضها الى أحد طرفي الخلية ·· ويتكون في النهاية خليتين كل خلية فيها 23 كروموسوم

2- 2nd meiotic division :

عبارة عن mitosis ·· يكون 4 خلايا كل خلية فيها 23 كروموسوم

- افترضنا إن الـ ovum جالها sperm عملها fertilization (فيه X) ·· هيتكون zygote ← 46 chromosome (شبه الخلية الأصلية)

ما معنى الـ non dis junction ؟؟؟

معناها إن نتيجة teratogen معين ،،، واحد من الـ fibers بتاعت الـ centriole دي اتقطعت

(سواءاً كان الـ teratogen ده drug أو إشعاع أو viral أو مع تقدم سن الأم ،، لأن فرصة تعرضها للـ teratogen زادت)

- هنا بقى ← ناحية واحدة شدت

- افترض في الأم ← 2 اتشدوا ناحية خلية بالتالي هيكون عندنا 24 chromosome والتانية فيها 22 chromosome

So, 2 ova formed → 1st contain 22 chrosomes & the 2nd contain 24 chromosomes

- فلما الـ zygote يتكون :

1- if sperm (contain 23 chromosomes) fertilize 1st ovum (that contain 22 ch.) → so, zygote = 45 ch.

- ففي الحالة دي اتكون فيها zygote 45 ← هنا كل الـ chromosomes موجود منها 2 ما عدا chromosome زيادة مفيش منه غير واحد

ففي الحالة دي بقول على الشخص ده **monosomy** للكروموسوم ده وليكن 21

→ So called , monosomy 21

If 13 → called monosomy 13 ....etc

← لأن في حالتنا دي الأم خدنا منها الـ Ovum اللي مفهاش الـ chromosome (مثلاً الـ 21) والأب كان الـ sperm فيه 21 ·· لذلك بنسميه monosomy 21

2- if sperm (contain 23 chromosomes) fertilize 2nd ovum (that contain 24 ch.) → so, zygote = 47 ch.

- هنا الـ sperm خد الـ ovum اللي فيها 2 chromosome (وليكن 21)

لذلك بقى عندي 3 كروموسومات من الـ 21 ·· منها 1 من الأب و 2 من الأم

→ So, called trisomy 21 , trisomy 13 ....etc.

- فالـ non disjunction ادتنى احتمالين فقط ← Monosomy or trisomy

وعندنا قاعدة في الوراثة ·· إن أي Monosomy بيموت ← بيحصله early abortion ·· الا إذا كان X ← زي الـ turner syndrome

- والـ trisomy منه أمثلة كثيرة ·· منها الـ 21 وده الـ Down syndrome والـ 13 كمان في منه trisomoy....... هناخدهم ان شاء الله

- الأم normal في عدد الـ chromosomes ·· لكن المشكلة في الأولاد (وغالباً نتيجة old maternal age)

انتهت محاضرة 29 ويا رب تكونوا استفدتوا منها

نهاية محاضرة 29 - بداية محاضرة 30

نكمل الـMechanism

B - Breakage

إحنا عارفين ان الـ chromosomes ينقسم الى :

- Short arm that has 2 regions
- Long arm that has 3 regions

الـ mechanism الـتاني معناه حصل كسر لـ region معينة .. مثلاً الـ region الـتاني في الـshort arm

فما نواتج هذا الـكسر ؟؟؟

1 - Deletion → means Broken part is deleted (lost) .. مسحت جزء

- ونرمز ليها في الـ genetics برمز dash " - " .. طب عايزين نكتب ده بلغة الــ genetics

← فمثلاً chromosome رقم 9 ← 9 P 2 -

معناها deletion في الـ region رقم اتنين في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم تسعة

← طب لو قولتلك 5 P -

معناها حصل deletion في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 5 .. ودي هنشوفها الـمرة الـجاية إن شاء الله

← طب لو كتبتلك 21 Q -

معناها حصل deletion للـ Long arm بتاع الـكروموسوم رقم 21 (زي اللي بيحصل في الـ anti mongolism)

← طب لو قلتلك .. 4 P -

معناها حصل deletion في الـ short arm للكروموسوم رقم 4

2- transloacation :

- افترضنا عندنا داخل خلية paired chromosome وعندي paired another (والـاتنين acrometacentric)

- لو حصل كسر في الـ short arm بتاعهم وكل واحد إدى الـجزء الـلي اتكسر للتاني Called translocation

(مش شرط short لكن ممكن أي حاجة) .. وبيرمزوا لها بالـرمز t (t small)

نكتبها إزاي ؟؟؟

نفترض إن عندي chromosome رقم 10 و 20 .. وان الـمشكلة في الـ short arm

(هنبه تاني وتالـت وعاشر .. انا بكتب الـنطق لكن طريقة الـكتابة قد تكون مختلفة)

tp (10 - 20) → means translocation of short arm between 10 & 20 chromosome

وخلي بالـكم نكتب الـصغير قبل الـكبير 10 وبعدين نكتب 20 (وليس 20 ،،،،، 10)

طيب الـ long arms 2 لزقوا في بعض والـ short arms 2 لزقوا في بعض .. نكتبها إزاي ؟؟؟؟

tp (10 - 20) + t Q (10 - 20)

- يهمنا من رقم 2 حاجة بنسميها balanced translocation carrier

طاب ايه اللي بيحصل في الـ balanced translocation carrier ؟؟

- نفترض إن أنا عندي خلية .. فيها من كل كروموسوم 2

وعندي ← 2 acrocenteric chromosome (يعني الـ short arms قصيرين جداً)

حصل الـآتي ،،

- حصل كسر في الـ short arm بتاعهم واتشالـوا

- اللي اتشالوا قصيرين جداً والجينات اللي عليهم غير معروف وظيفتها .. (وقد يكونوا موجودين ،،، لكن مش شايفينهم .. مفيش وسائل تكبير)
- والـ Long arm بتاع كروموسوم مسك في الـ long arm بتاع التاني
- وبكده العدد الكلي للكروموسومات قل .. هنا 45 عدداً .. لكن functionally ← 46

→ Called balanced translocation carrier

هو شخص طبيعي ،،، لكن أثر الكلام ده هيبان في الـ generations القادمة

3- Inversion :

- نفترض إن أنا عندي كروموسوم اتكسر .. أصبح حتتين .. حتة منهم اتقلبت ولحمت تاني Called inversion

يكتبوها بلغة الـ genetics ← " in " (IN SMALL LETTERS)

4- ring chromosome :

- افترضنا عندي chromosome شلنا منه حتة من طرف الـ short arm وحتة من طرف الـ long arm ..
و الكروموسوم لف على نفسه والطرفين المكسورين لحموا في بعض

- (شكله بقي زي الحلقة) Called ring chromosome .. هنشوفوا في الـ karyotyping إن شاء الله

C - ISo- chromosome formation :

- عندي خلية بعد الـ 1st meiotic division .. فيها من كل كروموسوم واحد .. عددها الكلي 23 كروموسوم
- والـ 2nd ← meiosis ← عبارة عن mitosis

← تبدأ الـ chromosomes تترص في صف واحد .. والـ fibers تمسك في الـ chromatid اللي ناحيته .. فبيفك الـ 2 chromatid عن بعض من الـcentromere

← وكل chromatid هيكون المكمل له

فكل خلية بقى فيها كروموسوم (كروماتيد قديم (أصلي) وكروماتيد جديد هي خلّقِتُه)

- هنا بقا في الـ iso chromosome .. الـ fibers مسكت في أماكن غير مظبوطة

← فكسرت الكروموسوم بالعرض فأصبح الـ short arm لوحده والـ Long arm لوحده .. ولما يتشدوا كل واحد يروح في ناحية

- ثم كل chromatid هيبدأ يكون المكمل .. فالـ short arm هيكون short arm زيه والـ Long arm هيكون long زيه
- فلما نبص على الخلية هنشوف كروموسوم (بتاع الـ 2 short) قصير وهنشوف كروموسوم في الخلية التانية كبير

← لكن ،،، هيبان تحت الميكروسكوب إن الـ centromere **<u>في المنتصف تماماً</u>**
وإحنا قلنا إن عمره ما يبقى في النص تماماً

- وهنلاقي الـ regions في الـ short زي التاني بالظبط (Mirror shape) ..

والكرومسوم اللي بالشكل ده بيسموه iso chromosome وليس كروموسوم

وده يعمل مشاكل في الوراثة ؟؟؟؟ أيون ،،،،

- عند الـ fertilization هيتكون zygote ← وله احتمالين :

1- With 3 short arms + 1 long arm

→ 3 short arms → فممكن عليهم جينات مرضية مثلاً تعمل مشاكل زيادة

→ 1 long arm → وهنا قد نكون فقدنا جينات مهمة

2- Or With 3 long arms + 1 short arm

يرمز للـ iso chromosome بالرمز i أو is

Classification of chromosomal aberration

ينقسم الى '''

1- Numerical : عيوب عددية

A - May defect in 1 paired chromosome

- بالزيادة أو النقص .. بيسموها ''' called an euploidy
- يا إما بالزيادة ← trisomy ويا إما واحد ناقص ← Monosomy

& both are Due to non disjunction

أمثلتها

1- autosomal → trisomy 21 (Down $) , trisomy 13 ....etc

2- sex chromosomes :

a- X chromosome → 3 X → super female

→ may XXY → klienfilter syndrome

b- Y chromosome → XYY → super male

- الـ monosomy مفيش واحد منهم بيعيش غير الـ turner syndrome

B - All paires of chromosomes

- حصل تضاعف في كلهم Called polyploidy ودي يا إما :

a- triploidy :

- افترض ovum حصلها fertilization بـ 2 sperms ← Called triploidy تحتوي علي ← 3 كروموسوم من كل نوع ← 69 chromosomes ← as in vesicular mole

→ Early abortion

b- tetraploidy :

- عندنا الـ zygote فيه من كل كروموسوم 2 .. واللي بيحصل فيه بعدين mitosis
← يعني بيترصوا في صف واحد وتتقسم كل الـ chromosomes الى 2 chromatid .. وكل chromatid هيكون أخوه ويعمل chromosome

← ثم الخلية تتقسم بالنص وتعمل خليتين

- هنا بقا حصل مشكلة ← Failure of separation of cell (ما انقسمتش بالنص .. فضلت زي ما هي)
← أصبح في الخلية من كل كروموسوم 4 ← called tetraploidy

2- Structural عيوب شكلية as :

- Deletion
- Ring chromosome
- Translocation
- Isochromosome

- وبنزود عليهم حاجة اسمها duplication

- مثلاً عندنا chromosome الـ region رقم اتنين اتكسر وانفصل تماماً عن 1 و 3 وقربوا (1 و 3) ولزقوا في بعض

ملخصها ،، حصل breakage في 2 identical chromosomes ،، واللي اتكسر راح لزق في الآخر
(هنلاقي region مكرر في أحدهما وليكن 3 - 2 - 2 - 1 والتاني ناقص ← 3 - 1)
ودا يعتبر نوع من أنواع الـ translocation

3- Mosaic :

- شخص عنده خلايا طبيعية وآخرى غير طبيعية قد تكون structural أو Numerical ،، خليط called mosaic

Down syndrome

كل حاجة فيه مهمة

- مفيش طالب هيدخل لجنة مفيهاش Down ،، وبينزل حالة وبيبقى هدية
- مشكلة الـ Down سببها إن عندي 3 of chromosome 21
→ Which is acrocentric chromosome And also, short chromosome
فالـ short arm قصير جداً لدرجة إن علماء الوراثة بيقولك ،،،
إن الجينات الموجودة على الـ short arm بتاعته لا نعلم لها أي وظيفة (في حالة عدم وجودها لا تظهر أي مشاكل)

Types (cytogenic type) = الميكانزم

علي أساس الـ mechanism عندي تلت أنواع

1- Non disjunction (Very common)

- failure of separation of chromosome 21 ،، So, zygote contain 2 of 21
- والأم طبيعية (عندها 46 كروموسوم) ،، والـ zygote عدده 47 كروموسوم

- 95 % of Down is non disjunction type .
- ↑ incidence with ↑ age of mother →

فأي عيل داون غالباً المشكلة في الأم (سنها بالتحديد ،، وبالتحديد بعد 35 سنة)
← لدرجة انه بيقولك ،،،الست اللي تخلف عند سن 36 سنة فرصة إنها تخلف عيل Down ← 0.5 %
← وهذه النسبة تتضاعف كل 3 أعوام
So, 39 years → 1 % , 43 years → 2 % & 45 years → 0 % (Menopause)☺
- نادراً ما تكون المشكلة في الزوج

2- Translocation

- Represents 4 % of Down

- تحصل في الـ stem cell في الـ testes والـ ovary
- عندنا كروموسوم 21 ،، ونفترض عندنا كروموسوم آخر وليكن 13 مثلاً ← اتشال الـ short arm بتاع الـ21 والـ13
← ثم الـ Long arm بتاع الـ21 ،، Translocated الى الـ Long arm بتاع الـ13
وده اللي سمناه Balanced translocation carrier ← لذلك الكروموسومات عددياً 45 chromosome
- وبعدين هتنقسم الخلية الى 2 gametes (by 1st meiotic devision)
فالـ Long arm بتاع 21 لازق في الـ long بتاع الـ13 ،، وهما الاتنين تحركوا لناحية والخلية التانية اللي اتكونت فيها 13 لوحده والـ 21 لوحده

الدكتور بيرسم ع السبورة .. بس تعالوا اقولكم اللي أنا فهمته .. وعلي فكرة وارد انه يكون غلط ☺
أنا عندي في الخلية العادية 46 كروموسوم .. 2 of 13 + 2 of 21 + 42 others
- اللي حصل هنا ان واحد من كروموسومي 21 لزق في واحد من كروموسومي 13 فبقي عندي الآتي :
42 other chromosomes + 1 of 13 + 1 of 21 + one adhesied 13&21 = 42 + 3 = 45 chromosomes
لحد كده عرفنا من فين جه 45 كروموسوم .. تمام
- هتيجي الخلية دي تدخل في انقسام ميوزي أول (الانقسام الاختزالي) :
لو خلية عادية هيترصوا الكروموسومات ال 46 في وسط الخلية .. والمفروض كل ناحية تاخد النص (23) ويتكون خليتين في كل واحدة منهم 23 كروموسوم ..
42 others + 2 of 13 + 2 of 21 give → 2 (21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 23 chromosomes)
- هنا بقي الشكل مختلف .. احنا عندنا 45 ← 42 others + 1 of 13 + 1 of 21 + 1 adh.
So, give 2 cells .. 1st one contain → 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 23 chromosomes
& other cell contain → 21 others + 1 adh. = 22 chromosomes → عددياً وليس وظيفياً
- هنسمي الأولي A1 وهنسمي التانية A2 .. لذلك :
A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes
A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes

الإحتمال الثاني ،،، (كل اللي جاي ده الدكتور كان بيرسم فيه ..)
في عندنا هنرسم 2 of 21 وعندنا 2 of 13 .. جوا الـ stem cell
اللي حصل كالآتي ،،،الـ long arm بتاع الـ 21 تحرك للناحية التانية ومسك في الـ long arm بتاع 13
فلما تنقسم الـ stem cell هتدينا 2 gametes
في ناحية هتلاقي 13 لوحده والناحية التانية 21 لوحده ومعاه الـ Long arm بتاع 21 لازق في الـ Long arm بتاع الـ13

اللي استنتجته وفهمته كالآتي :
ان أنا عندي خلية 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 .. وهي بتنقسم ميوزياً حصل الآتي :
واحد من بتوع 21 اتلهف وجري ع الناحية التانية ولزق في واحد من بتوع 13 فكانت المحصلة كالآتي ..
تكونت خليتين وليكن B1 & B2
B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes
B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً
لكن وظيفياً ..
B2 = 21 others + 2 of 21 + 1 of 13

الإحتمال الثالث ،،،
عندنا stem cell فيها 2 of 21 و 2 of 13
حصل الآتي ،،،
حصل كسر عند الـ long arm بتاع 13 ،،، فالـ Long arm بتاع 13 تحرك للناحية التانية ومسك في الـ long of 21

ولما تنقسم الخلية هلاقي في ناحية 13 لوحده والناحية التانية الـ Long arm بتاعه ولازق في الـ Long بتاع الـ21 والـ 21 لوحده

اللي فهمته كالآتي :
ان أنا عندي خلية 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 وهي بتنقسم ميوزياً حصل الآتي :
واحد من بتوع 13 اتلهف وجري ع الناحية التانية ولزق في واحد من بتوع 21 فكانت المحصلة كالآتي ..
تكونت خليتين وليكن C1 & C2
C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes
C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً
لكن وظيفياً ..
C2 = 21 others + 2 of 13 + 1 of 21

هنشوف الـ Other gametes (هنعتبر اللي عندى ده Ovum واللي جاي sperm مثلاً)
هنشوف الـ gametes بتاعتها
فيها واحد من 13 وواحد من 21 (الكلام علي Sperm (دي الـ testis))
(الـ stem cells عند الأم 45 كروموسوم .. لكنهم Functionally 46)
- يعني جاي sperm فيه الآتي وهنرمزله بالرمز S
وده الطبيعي S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21 + 1 + 1 = 23 chromsomes

كل اللي جاي في المربع من استنتاجي الشخصي بعد عناء شديد من الحسابات .. مش من التفريغ
خلاصة اللي أنا فهمته من القصة دي .. وأنا غير مسؤول اذا كان استنتاجي ده غلط .. ولو مش مقتنع حاول تتأكد بطريقتك :
احنا قلنا ان البويضة هتكون حاجة من الآتي (سمناهم عشان منتوهش) :
A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes
A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes
B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes
B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً
لكن وظيفياً ..
B2 = 21 others + 2 of 21 + 1 of 13
C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes
C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً
لكن وظيفياً ..
C2 = 21 others + 2 of 13 + 1 of 21
& S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21 + 1 + 1 = 23 chromsomes وده الطبيعي
NB· Normal cell (= N) = 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 = 46 chromosomes
- تعالوا نشوف لما يحصل fertilization هيتكون zygote فما هي احتمالاته : (هنرمز للـ zygoute بالحرف Z)

1- S Vs A1 → normal
- A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21
So, Z = A1 + S = 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 = N = 46 chromosomes عددياً

وكذلك وظيفياً .. شخص طبيعي

2- S Vs A2 → normal but balanced translocation

- A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 1 adheised + 1 of 13 + 1 of 21 = 42+1+1+1 = 45 عددياً

- لكن وظيفياً :

أنا عندي 2 من 13 و 2 من 21 .. لكن 2 لازقين في بعض يبقي ده (Balanced translocation carrier) .. الـ zygote زي الأم

3- S Vs B1 → monosomy 21 يموت

- B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 13 + 1 of 21 = 21+2+1=45 = monosomy 21 → يموت

4- S Vs B2 → trisomoy 21

- B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 21 + 1 of 13 + 1 adheised = 42+2+1+1=46 عددياً

- لكن وظيفياً :

- أنا عندي 2 من 13 و 3 من 21 ← trisomy 21 (Down $)

(Down contain 46 chromosome But functionally 47 →اتنين لازقين في بعض)

5- S Vs C1 → monosomy 13 يموت

- C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 21 + 1 of 13 = 42+2+1=45=monosomy 13 يموت

6- S Vs C2 → trisomy 13

- C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 13 + 1 adheised + 1 of 21 = 46 عددياً

- لكن وظيفياً :

- أنا عندي 2 من 21 و 3 من 13 ← trisomy 13

(contain 46 chromosome But functionally 47 →اتنين لازقين في بعض)

نرجع تاني للتفريغ .. واللي غالباً مش هتفهم منه حاجة .. لان كل الكلام ده بيتشرح بالرسم المفصل :

<u>الإحتمال الأول ،،،</u>

Zygote formation → 2 of 13 and 1 of 21 → Monosomy of 21 → يموت

<u>الإحتمال الثاني ،،،</u>

2 of 13 and 3 of 21 →Trisomy of 21 (Down contain 46 chromosome But functionally 47 →

(اتنين لازقين في بعض

هنا الأم 45 و functionally ← 46 لكن في الـ non disjunction الأم ← 46 والإبن ← 47

الإحتمال الثالث ،،،

Zygote → 2 of 21 + 2 of 13

لكن 2 لازقين في بعض (Balanced translocation carrier) الـ zygote زي الأم

الإحتمال الرابع ،،،

2 of 21 + 2 of 13 .. محدش لازق في التاني وده Normal

الإحتمال الخامس ،،

- zygote → 2 of 21 + 3 of 13 → Trisomy 13

الإحتمال الأخير ،،،

- Zygote → 2 of 21 + 1 of 13 → Monosomy of 13 →يموت

فلو كانت الأم balanced translocation carrier (21 لازق في other chromosome) فما احتمالية الحمل القادم ؟؟؟؟

في كل حمل حاجة من أربعة :

1- 25 % → Down
2- 25 % → balanced translocation carrier
3- 25 % → normal
4- 25 % → trisomy of the chromosome

(خد بالك محطناش الـ monosomy بتاع 13 أو 21 لأنهم بيموتو early abortion)

- ففي كل حمل احتمال تجيب Down ← 25 % .. بعض المصادر تقولك 33 % .. لأنه لا يعتبر الـ trisomy بتاع الكروموسوم الأخر

- في الإمتحان تقول الرأيين :
1- إذا أخذت في الإعتبار الـ Other trisomy فهيكون 25 %
2- إذا لم أخذه في الإعتبار هيكون 33 %

- لما عملوا survey على السيدات اللي عندهم balanced translocation carrier (21 adhese to other chromosome)
لقيوا نسبة الـ Down لا تتعدى الـ 10 - 15 % (As actual risk incidence)

ليه النسبة نزلت عن 25 % ؟؟؟

- لأن الـ Down بيبقى معاهم anomalies أخرى فممكن يموتوا قبل الولادة (Early abortion)

- هنعتبر إن الأب كان balanced translocation carrier فالمفروض ان النسبة لا تتغير
لكن لما عملوا survey عليهم لقيوهم 2 - 5 %

ليه النسبة نزلت عن 25 % ؟؟؟

- قالك إن الـ sperm اللي هيعمل Down فيه extra chromosome .. وبالتالي هيكون أتقل من الطبيعي motility ↓
← فالـ sperm الطبيعية هتوصل قبله وتعمل fertilization
فصدق رسول الله حين قال " تخيروا لنطفكم فإن العرق دساس "

- إذا كان بقا الـ 21 لازق في نفسه ‥ حصل كسر في الـ 21 فالـ long arm 2 بتوعهم لزقوا في بعض فمعنديش الا إحتمال واحد ‥ ناحية فيها 2 of 21 ‥ والـ gametes التانية مفيهاش 21

← نفترض حصل fertilization بـ sperm طبيعي ،،،
- لو للـ gametes اللي مفيهاش 21 ‥ Monosomy 21 ← هيموت (تسقط)
- لو الـ gamete اللي فيه 2 of 21 ‥ Trisomy of 21 ← Down
← فنسبة الـ Down في كل حمل 100 % ‥ (لأننا مبنحسبش اللي هيموت (abortion ‥ وده أكتر أنواع الـ balanced translocation
- ولو كانت في الزوج (نفس القصة) ← لكن الـ sperm اللي فيه 3 of 21 تقيل ‥ فغالباً مش هيوصل (اللي هيوصل الـ sperm اللي مفهوش 21)
← فكل مرة غالباً الست دي هتحمل في monosomy of 21 ← abortion ‥ فتلاقيهم كل ما تحمل تسقط

ودي رسالة للي هيشتغل منكم نسا إن شاء الله

History of repeated abortion → May balanced translocation of husband

3- Mosaic mongol 1 % :

خليط بين خلايا Normal وخلايا trisomy 21 ‥ لا توجد مشكلة في الزوج أو الزوجة

نهاية محاضرة 30 - بداية محاضرة 31

سؤال ،،،

ليه الـ balanced translocation carrier ‥ ليه سموه بهذا الإسم ؟؟؟

الإجابة ،،، لأنه ده شخص عنده translocation (2 كروموسوم لازقين في بعض) ‥ وعلى الرغم من ذلك ،،،
→ No abnormality could be detected

General clinical presentation of any autosomal chrosomal disorders

1- Mental retardation

- دي degrees لكن ،،، مش شرط إنه يكون idiot (أهبل)
- والكلام في العيل ده هيبقي متأخر و الـ sphincter control متأخر

2- Growth retardation

- كلهم هيتأخروا في المشي والجلوس والتسنين وفي الزحف ‥ وكل ده لازم أسأل عليه في الـhistory

3- All ↓ brain sized → microcephaly

All ↓ in head circumference

4- May multiple congenital anomalies

- أي واحد مننا ممكن يكون عنده واحد ‥ أو اتنين anomaly لكن مش Multiple
- والكلام هنا عام ‥ لكن في كل disorder هنعمل stress على حاجات معينة يلزم وجودها في حالات معينة

طب هما إيه ؟؟؟

a- Eye

- *May micro ophthalmia* حجم العين صغيرة

- Cataract or glaucoma

b- May lip anomaly

- Cleft lip , Cleft palate Or both

c- Congenital heart disease

- In Down → common AV canal ومفيش مانع يكون حاجة تانية
- Trisomy 13 → left to right shunt ,,, midline defect

d- Hernias

- Umblical or inguinal

خاصة اللي عنده Hypotonia

e- Genital anomalies

- May as bilateral un descending testis → called cryptochidism

لكن أي حد معرض إنه يكون Unilateral un descending testis

d- Limb anomalies

- Poly dactyl (صوابع زيادة)
- Rocker bottom heel

← كلنا عندنا في الـ foot .. كعب الرجل (الـ heel) .. لكن ،،، لو عملنا complete dorsiflexion هنلاقيه اختفي

← لكن هنا عندهم موجود حتي لو عمل complete dorsiflexion

(وكل اللي عدي من anomalies .. اكتبها مع كله لو اتزنقت)

Specific manifestations in Down syndrome

هنأجل الـ clinical pictures كمان شوية

هيقولها علي الداتا شو في محاضرة أخري

Associated anomalies

1. Congenital heart disease
2. GIT anomalies

- Pyloric stenosis
- May dudenal atresia لم يتكون
- May congenital megacolon

3. Renal anomalies : as

- Polycystic kidney
- Or Ptosed kidney (in pelvis)
- Or horse shoe kidney

4. Anomalies in thyroid

- May associated with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's)

Causes of death in Down

1- Associated anomalies as :

- *Renal failure*
- *Congestive heart failure*

2- Associated repeated infection

ليه ؟؟؟

لأن عندهم *severe hypotonia* .. لدرجة إنك ممكن تلف رجله حوالين رقبته *(acrobatic sign)*

ده كمان تلاقي عنده كرش (وهو واقف) و *hernia* و *Ptosed liver and spleen* و *Weak respiratory muscles*

سؤال شفوى ،،،،،

Causes of repeated infections in Down syndrome

وخصوصاً الـ *chest infection* ؟؟؟؟

1) Hypotonia

Shallow respiratory movement + weak cough reflex

2) Congenital heart disease

Lung congestion and plethora

3) Associated T cells dysfunction

So, ↓ humoral and cell mediated immunity

N.B. Incidence of leukemia →

← أد الـ *normal* بـ *20* مرة

→ & Leukemia cause ↓ immunity

4) so, Leukemia ↑ incidence of infections

3- Mental retardation

لإنه لا يعرف ما يضره مما ينفعه .. فقد يعرض نفسه للمخاطر اللي ممكن تموته

4- Leukemia

كافية إنها تموته

5- Un explained sudden death.

تعالوا نبص على الـ *clinical pictures* في الـ *Hand*

A - sedni crease , complete simian crease or incomplete Simian crease :

عندنا في الإيد *3 main crease :*

1- longitudinal crease

2- proximal horizontal crease

والاتنين دول ما بين الـ *hand* والـ *thumb* (رقم *2* جاي من الـ *lateral* ومبيكلمش للأخر)

3 - جاي من الـ *medial side* ← *Distal horizontal crease*

مشكلة الـ *Down* إيه ؟؟؟

- ممكن نلاقي الـ *proximal horizontal* .. كمل للأخر *called sedni crease*

- أو مفيش distal والـ proximal مكمل للأخر ← Called complete simian crease
- أو ممكن عنده another crease ← كبير زيهم (يوصل بينهم) والـباقي Normal
بحيث إن الـعيان لو عمل partial flexion تلاقي عنده زي complete simian crease
ودي ممكن نلاقيها في ناس كتيرة مننا ←Called incomplete Simian crease

B - brachy dactyl صوابعهم قصيرة

C - rudimentary <u>middle</u> phalanx of little finger .
- ممكن نلاقي الـ Little finger نلاقي فيه ← 2 crease only ← rudimentary <u>middle</u> phalanx

D - incline dactyl
- وأحياناً نلاقيه متني للجنب شوية Called inclino dactyl

Investigations

1 - In all genetics → Karyotyping
- لكن هنا الـ Karyotyping مش عشان أشخص Down ← لأنه clinical diagnosis
- لكن بعمله عشان أعرف الـ cytogenic type of Down
أ - لو طلع 47 (الـ3 بتوع الـ21 جنب بعض) ← non disjunction
ب - لو 46 ← لكن لازقين في بعض ← translocation
ج - لو خلايا 46 وخلايا 47 ← mosaic pattern

2 - Chest X -ray

<u>سؤال شفوى ،،،،</u>

ليه بنعمل chest and heart X -ray في الـ Down ؟؟؟
1- ممكن أشخص congenital heart disease (الـاقيه كبير)
2- أو ممكن الـاقي أي صورة من صور الـ chest infection زي الـ Pneumonia
3- ممكن الـاقي enlarged mediastinal lymph nodes (If associated with leukemia)
4- أو ممكن .. May associated Hashimoto's thyroiditis ... تبان retro sternal goiter

3 - Investigations for Leukemia
خايف ليجيله leukemia .. نخليهم يعملوا CBC كل 6 شهور .. لو فيها مشكلة لازم نعمل bone marrow examination
→ BM examination for early detection of leukemia

4 - Thyroid function
لو الـ thyroid كبيرة

5 - Sonar on abdomen

6- ECG and ECHO
لو شاكك في الـ heart

7 - Barium study

8 - IQ → for associated MR

Treatment

No thing .. Only special care and supportive treatment

What about future pregnancy ???

وده سؤال هام شفوى ‹‹‹

يقولك تنصح الأم دي تخلف تاني ولا لأ ؟؟؟؟

لازم يبقى عندي Karyotyping

- لو طلع إن الولد ده 47 كروموسوم (يعني non disjunction) .. فالمشكلة في الأم

نسالها يا ترى ده أول ولد Down ؟؟؟ (مش شرط بعد 35 سنة)

1- افترضنا كان أول ولد تخلفه Down وكان سنها صغير .. نقولها خلفي لكن مع كل حمل هنعمل trophoblastic biopsy (نعمله في أول 8 - 6 أسابيع) أو نعمل amniocentesis (غير مفضل) .. وده مع كل حمل ‹‹‹

← فلو طلع Down نقدر نعمله abortion بدون الدخول في محاذير دينية (ممنوع إننا نعمل induced abortion بعد 12 أسبوع)

فالـ trophbalstic بنعملها في أول 8 - 6 أسابيع .. وساعتها ممكن نعمل abortion

- لكن الـ *amniocentesis* معانا معاها مشاكل .. لأننا بنعملها بعد 14 أو 13 أسبوع فبالتالي مش هتقدر تعمل abortion

2- لكن لو كان ده أخر ولادها يعني معاها اللي قبله طبيعين

← نقولها نصيحة لله ‹‹‹ نستكفي بهذا القدر من الأولاد وخدي contraceptive

- لكن لو الأم رفضت ‹‹‹ نقولها طيب مع كل حمل اعملي trohpobalastic

- لو عملنا karyotyping والولد طلع 46 ومعاه extra chromosome (يعني لازقين في بعض)

← لو كان 21 لازق في other ففي فرصة كبيرة يجيبه أطفال طبيعين .. فنعاملها زي الـNon disjunction

← لكن لو كان 21 لازق في 21 .. فمفيش فرصة يجيبوا عيال طبيعين فننصحها تعمل tubal ligation (نصيحة فقط)

Trisomy 13

سهل أوووووي

NB في الـ amniotic fluid بنشوف أي خلية ونعملها karyotyping

- هنا في الـ karyotyping هنلاقي كروموسوم 13 فيه منه 3

سؤال ‹‹‹

Enumerate autosomal chromosomal aberration and discuss one of them ??

فلازم تتكلم عن الـ Most common اللي هو Down

Types

As Down with same risk factors (as Down بالظبط)

Clinical pictures

1. Mental retardation
2. Growth retardation
3. Microcephaly

4. Multiple congenital anomalies

هنقول الـ general اللي قولناها .. بس ،،، هنركز على 3 حاجات يلزم وجودهم

A- All defects are Midline defects

- Eye → قول كل حاجة فيها

○ May single eye نازل بعين واحدة في النص called cyclopia

- Nose → may single nostril called cebocephaly (فتحة واحدة)
- May cleft lip and cleft palate
- May thyroglossal cyst
- May heart defects → Midline defects (VSD, ASD and PDA)
- Umblical hernia
- May absent of anterior abdominal muscles

نشوف كل الـ organs تحت الجلد مباشرة مش محتاج palpation

- Genital defects

مشهورة أوووي حكاية الـ Un descending testis + الـ hypospedius

B- ?????? ممكن تكون polydactyly

C- Capillary hemangioma

Investigations

Karyotyping + investigate anomalies

Treatment

As Down

بس متجبش سيرة الـ Leukemia

Trisomy 18 (Edward syndrome)

Types

As Down

Clinically

الأربع حاجات +

Specific manifestations

1- Hyper tonia

الطلبة بتوع الماجستير والدكتوراة يفتكروه CP (cerebral palsy)

- In trisomoy 13 ➔ may hypo , may hyper
- Down ➔ hypo

2- Prominent occiput

3- Ears

في الـ Down هلاقي شكلها طبيعي وحجمها صغير .. بس Low set ears

- في الطبيعي .. المفروض إني لو أخدت خط من الـ Lateral angle of the eye لورا .. المفروض إنه يعدي في الـ tragus بتاع الـ ear ← لكن في الـ Down (وكل الـ chromosomal كدا) الودان تحت هذا الخط

- هنا في 18 ➔ Low set ear + زائد إن شكلها مش طبيعي malformation

4- Hands → Clinched fist

من الـ Hypertonia

تلاقي الـ ring والـ middle في الـ palm وباقي الصوابع Overlapped عليها

5- Rocker bottom heel

Investigations and treatment

As Down

cri-du-chat-syndrome = 5 P -

Deletion of short arm of 5th chromosome

Called cri-du-chat-syndrome

Clinical Manifestations

هنقول الأربعة بتوع كل مرة + زائد هنركز على 3 حاجات

1- Round face

2- Marked hypertelorism → عينه بعيدة عن بعضها

3- Cat like cry → صوت عياطه زي صوت القطة

due to laryngeal hypoplasia

Investigations

Karyotyping

Treatment

Supportive treatment

anti mongolism = 21 Q -

Deletion of long arm of chromosome 21 .. Called anti mongolism

Clinically

هما الأربع حاجات + نركز على

1- Hypertonia

2- downward slanting of the eye :

- In Down → low set ear (يعني عينه طالعة لفوق) Upward slanting of the eye
medial angle أعلى من الـ lateral angle
- لكن هنا ·· الـ Medial angle أعلى من الـ lateral angle (downward slanting of the eye)

3- Prominent nasal bridge

عكس الـ Down

4- Large ear

وبالأربعة دول نفرقهم عن الـ Down

Investigations

Karyotyping

Treatment

Supportive

Sex chromosomal aberration

هنبدأ بالـ

turner syndrome

عشان نحدد إن الـ embryo ده male ·· لازم نحدد وجود الـY chromosome

← فالـ female تُحدد في حالة عدم وجود الـ Y chromosome ·· وبالتالي no formation of male genital system

- عندنا في حالة turner syndrome ·· بيكون only one X chromosome
- جوا الخلية الـ X كروموسوم لكن مفيش X برا So, no Barr body

(Only one short arm and one long arm)

Criteria

وجدوا فيها الأتي :

1) Female → as there is no Y chromosome

2) Short stature

ليه ؟؟؟

لأنهم وجدوا إن جينات الطول موجودة على الـ sex chromosome (4 جينات)
2 on each X if female Or 2 on X and 2 on Y if male
هنا عندها 2 جين فقط ·· شغالة بـ 2 فقط لذلك هي قصيرة

3) Abnormal somatic features

1- Webbing of the neck → fold of skin around the neck ·

2- Wide spaced nipple :

- الطبيعي إن الـ Nipple بيكون at mid clavicular line لكن هنا out side mid clavicular line
So, wide spaced nipple

3- Congenital heart disease :

أكتر حاجة تحصل هنا الـ coarctation of Aorta

4- wide carrying angle :

- عندنا في الـ forearm فيه الـ radius and ulna .. الـ Ulna أطول من الـ radius

إيه الدليل على كده ؟؟؟

لو وقفت وخليت دراعك full supination .. هتلاقي في زاوية بين دراعك والـ trunk اسمها Carrying angle

هنا عندها الـ radius قصيرة جداً

So, wide carrying angle

تقولها اعملي pronation .. تلاقي الـ elbow عمل زاوية

5- genreralized non biting odema at birth

- مولودين بالكلام ده وممكن Intra uterine يبصوا عليها بالـ sonar

يلاقوا generalized edema .. ولما يتولدوا يلاقوها non biting .. يعني السبب lymphatic

- لأن عندهم حاجة اسمها lymphatic hypoplasia

6- triangular face

- عندهم triangular face الـ chin رفيعة والـ forehead كبيرة

7- No menstruation No 2ry sexual character

- ودا يظهر لما توصل 13- 15 سنة

يعملوا sonar يلاقو الـ ovary .. fibrotic ovary لذلك هتكون infertile

حالات تشبه turner

1- **deletion of short arm of one of X chromosome** (46 XX P -)

- لو الحالة لقيوا فيها في الـ buccal smear الـ Barr body

لكن الـ short arm بتاع الـ X التانية deleted (46 XX P -)

→ **deletion of short arm of one of X chromosome**

- لقيوا عندها كل حاجة زي الـ turner لكن الـ ovarian function طبيعية

- normal menstruation , Normal 2ry sexual character & normal menopause

- فبدأوا يشكوا في كلام Lyon اللي قالت إن الـ X التانية مش شغالة

- فوجدوا إن أطراف الـ long arm بتاع الـ Barr شغالة وعليها جينات مهمة للـ function of the ovary (وتخلف عادي)

2- deletion of long arm (46 XX Q -)

- تخيل واحدة تانية - 46 XX Q .. يعني deletion of long arm .. لقيوها female طبيعية جداً (ولدت طبيعي) وصلت لسن البلوغ اكتشفوا fibrotic ovary (مش هتخلف)

no menstruation , no 2ry sexual character

ليست turner ولكن دى واحدة بتشتكي من 1ry infertility

3- mosaic turner :

- طب لو واحدة لقيوا عندها خلايا طبيعية وخلايا فيها X واحدة ... mosaic turner (موزايك)
- تخلف
- لا هي طويلة ولا قصيرة

← مشكلتها تدخل في الـ Menopause بدري شوية .. بدل 45 تدخل في الثلاثينيات

تسال شفوى ،،،

إمتى الـ turner تخلف ؟؟؟

تقوله لو كانت mosaic أو كانت المشكلة - XX P (Deletion of short arm only) أو لو كانت حاجة شبه الـturner هنقولها المرة الجاية إن شاء الله

Investigations

1. Buccal smear → no Barr body
2. ↓ estrogen → as fibrotic ovary
3. ↑ FSH & ↑ LH (↑ pituitary gonadotrophins) (no -ve feedback)
4. Sonar → fibrotic ovary
5. Diagnostic → karyotyping

Treatment

1- for short stature → give growth hormone

2- Hormonal replacement therapy .. for 2ry sexual features

عشان تبقى زي الـ female العادية (but still infertile)

clinical features of Down on data show

بداية من دقيقة 1:34 محاضرة 31

1- ↓ skull circumference → microcephaly

2- Fine hair

شعرهم ناعم وده بيبقى واضح في أول سنتين

3- Brachycephaly (occiput flat)

4- Eye :

- depressed nasal bridge and medial epicanthus So, apparent convergent squint.

- upward slanting of the eye

هامة في الـ *Down* .. الـ *Lateral angle* أعلى من الـ *medial angle* (تبقى واضحة لو العيل قافل عينيه شوية)

- Micro ophthalmia

- Iris → brush field iris

هنا الـ *Iris* الجزء الداخلي لون والخارجي لون أغمق أو أفتح *with line of demarcation*

5- Scrotal tongue → means prominent rogue on the tongue

(البروزات أوي الكراميش اللي على الـ *tongue* تبقى واضحة زي الـ *Scrotum*)

ليه ؟؟؟ لأن عندهم *micrognathia* (دقنهم صغير) لكن لسانهم طبيعي .. فمن هو وصغير .. فمه أصغر من لسانه

فدايماً لسانه طالع لبرا .. فطول النهار عمال يعمل *suckling* للـ *tongue* فيحصل

→ hypertrophy of papillae of tongue from prolonged suckling

6- In hands

- Simian crease

- Inclino dactyl

- Brachydactyl صوابعهم قصيرة

7- wide space between big toe and other toes:

وقف العيل .. هتلاقي فيه *wide space between big toe and other toes*

أحيانا الصوابع تبقى ملزقة في بعض وبيسموها ؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟

8- On sole :

→ deep grove opposite space between big and other toes

9- Acrobatic sign → due to severe hypotonia

(*NB* أول حالة *Down* اكتشفت سنة *1886*)

Trisomy 13 also, on data show

- Marked micro ophthamia → عينيهم ضيقة جداً

- May single eye

Nonann syndrome

باسم أول واحدة وصفت الحالة - شبه الـ *turner* - أكتشفت سنة *1963*

نهاية محاضرة 31 - بداية محاضرة 32

سؤال شفوى ،،،

بيتقال بكذا طريقة ·· يقولك ،،، لو دخلت عليك female عندها Short stature, webbing of neck + skeletal deformity

يقولك تفكر في إيه ؟؟؟

أقوله : أفكر في الـ turner syndrome

يقولك ،،، دخلت عليك ومعاها عيل ،، تفكر في إيه ؟؟؟

أقوله : ممكن يكون مش ابنها ☺

يقولك ،، سالتها وقالتلك ،، أيون ·· تفكر في إيه ؟؟؟

أو السؤال بطريقة أخرى ،، متى تلد الـ turner ؟؟؟

أول إحتمال الـ mosaic turner

الإحتمال التاني - 46 XX P

الإحتمال الثالث (وده كلامنا في المحاضرة دي)

- افترضنا عندي gametes بعد الـ 1st meiotic ·· فعدد الكروموسومات فيها 23
- هنأخذ gamete فيها X كروموسوم (قد تكون من راجل أو ست)
- بعدها يبدأ الـ 2nd meiotic division اللي هو عبارة عن mitosis

← تطلع الـ fibers وتمسك في الكروماتيد وتفصله وكل كروماتيد يروح لناحية وكل واحد يُكَون المُكمل له ويعملي خليتين فيها نفس عدد الكروموسومات

- في المرض ده حصل لما الـ fibers شدت الكروموسوم انقطع من النص ·· فال short arm راح في ناحية وال Long arm راح في الناحية التانية
- فهيدوني 2 gametes واحدة فيها الـ short بس وواحدة فيها الـ Long بس
- فال short هيكون short arm تاني وال long هيكون Long arm المكملين

لما يحصل fertilization للـ gametes الطبيعي (فيها X كروموسوم طبيعي)

- وإحنا قولنا إن شرط إنه يحصل turner phenotype لازم يكون عندي 1 short arm ··

والمضروب فيها يا إما 2 short arms أو 2 long arms

So,

1- if gamete with 2 short arm fertilized by normal gamete → (1 short and 1 long)

النتيجة ·· 3 short arm + 1 long

- وإحنا قلنا إن جينات الطول 2 على كل short
- فالطبيعي محتاج 4 لكن هنا عندها 3 short ·· لذلك عندها 6 جينات للطول

→ So, tall female

- مشكلتها إن عندها Long arm وحيد ·· فلما تصل الى سن البلوغ ←

Degenerated ovary → no 2ry sexual characters (Fibrotic ovary)

2- or gamete with 2 long arms fertilized by nomral gamete (normal gamete contain 1 long + 1 short)

So, net result → 1 short + 3 long

← لذلك قصيرة وعندها webbing وعندها coarctation وكمان skeletal deformity

- لكن عندها 3 long ← So, appearance of 2ry sexual character + تخلف (تجيب عيال يعني)
والـ menopause يتأخر للخمسينيات (Long fertility age)
(الـ degeneration في الـ ovary يبقي بطئ ·· لأنه الـ ovary له 3 جينات تعمله support ·· واحد علي كل long)

فتالت احتمال إن الـ turner تخلف لو هي turner بسبب الآتي :
→ Due to iso chromosome of the long arm of the X chromosome

<u>الإحتمال الرابع</u> أقوله إن هي مش turner أصلاً ·· لكن فيها features تشبه الـ turner (للطلبة المميزين)
Called Nonann syndrome
هنعمل جدول نقارن بيه بين الـ Nonann والـ turner

	turner	nonann
Etiology	chromosomal disorder (1 X, 1 short arm or iso chromosome long arm)	autosomal recessive gene defect
Sex	Must be female	male or female
Mentalitity	normal	variable degrees of MR
Congenital heart disease	Coarctation of the Aorta	congenital pulmonary stenosis
Fertility	Classic type → infertile	fertile
Karyotyping يبين عيوب الكروموسومات وليس الجينات	Abnormal	normal

يقولك ··· انت بتقول إنها ممكن تكون Nonann يعني دي عندها MR ؟؟؟
أقوله : أه ··· وراد يكون عندها mild MR ووارد جداً تتجوز وتخلف ·· وممكن تكون severe MR بس جابت العيل ده من illegal pregnancy

Intra uterine criteria of turner

Generalized edema
- بيفتكروها نتيجة الـ heart failure
- الـ edema بتبقا أكتر حوالين رأسه فبيفكروها Hydrocephalus

After delivery

نشخصها ساعة الولادة بإيه ؟؟

1. Triangular face
2. Coarctation of Aorta
3. Webbing in neck
4. Dorsum of hands and foots → non pitting edema

N.B. 95 % of turner بيموتوا بدري جداً لأنها monosomy
5 % بيتولدوا ويكملوا

Klinefelter syndrome

- 2 X + 1 Y → So, 47 XXY
- Male → as there is Y

- احنا عندنا عدد جينات الطول (6 جينات) 2 على كل X و 2 على الـ Y ←
→So here , tall stature

- has 2 X → so, More ovarian genes → Cause atrophy of testis (degeneration of gonadal cells)
(الـ ovarian gene موجود علي الـ long arm بتاع الـ X ·· وجينات الطول علي الـ short)

- No somatic deformities
ولا تظهر عليه أي مشاكل قبل البلوغ لذلك لا يشخص عند الولادة ·· مشكلته قبل البلوغ إنه أطول من زمايله

عند البلوغ ··

1- No 2ry sexuall characters :
صوته لا يتخن ومفيش شنب ولا دقن
- والطبيعي نتيجة وجود الـ testosterone في هذه المرحلة يميل الى الـ Other sex
(الواد يبدأ يدور على بنت يعاكسها ·· والبنت تدور على ولد يعاكسها ☺☺) دا في مرحلة المراهقة ·· يحصل تغير في السلوكيات
(الولد ده ميحصلوش تغير)

2- ↑ fat with female distribution of fat
الولاد صحابه يحصلهم muscle ↑ ويقل الـ fat ·· ولكن الـ Klinlfelter يحصلهم muscle ↓ ويزيد الـ fat
→ and female distribution of fat (buttocks & breast (gynecomastia))

3- Feminine behaviour → ☺ ولا داعي للحديث في هذا
برا ← 30 % منهم Homosexual (يميل الى الـ same sex)

Investigations

1. Buccal smear → Barr body
2. ↓ testosterone level
3. FSH & LH ↑↑
4. Fibrotic testis لو خدنا عينة
(الـ ovary معرفش آخد منه عينة)
5. Karyotyping → 47 XXY

الـ 47 XXY ده الـ calssic ·· ربما يكون 48 XXXY (2 X زيادة)
الفرق بينهم إيه ؟؟؟
الـ 47 XXY الـ mentality بتاعته normal (في دراسته وتفكيره) ← But only emotionally affected
- بمعني انه ·· واخد نفس الـ behaviour الـ female
- إحنا قلنا إن في الـ female وجود الـ X وعدم وجود الـ Y يخلي دايماً المرأة تحكم علي الأشياء بالعاطفة
(ثبت يقيناً دلوقتي وجود neuronal cells في الـ heart تؤثر على التفكير) فلما أقول إن قلبي مش مستريح للموضوع ده يبقى ده كلام صحيح
فوجدوا إن الفرق بين تفكير الرجل والمرأة :

← وجدوا إن الرجل دايماً الـ *brain decesions dominate heart decesions* .. يحكم على الأشياء بعقله أكتر من عواطفه
← لكن المرأة ،، تحكم علي الأشياء بعواطفها أكتر من عقلها (عواطفها تطغي علي عقلها .. لا تحكم بعقلها الا في الاخر خالص)

لذلك قالوا إن المرأة إذا نصبت في منصب القضاء تحكم في القضايا الغير جنائية .. تفصل في القضايا المدنية فقط (القضايا اللي أحكامها خفيفة) .. لأنها ممكن متهم برئ بس عشان رذل ومتغاظة منه شوية تديله اعدام ☺ .. ولو واحد قاتل *100* واحد وعيطلها شوية هتديله *5* سنين مثلاً

- فصاحبنا ده عاطفي شوية (سيد العاطفي ☺) .. ويا سعدها يا هناه اللي هتتجوزه زوج مثالي جداً وعاطفي جداً ☺
- الكلام ده مهم في الحياة العامة : دايماً اي امرأة تشتكي من جفاء جوزها .. فلازم يا ولاد تبقي فاهم ان الـ *female* تحكم بعواطفها .. فمتبخلش علي زوجتك بكلمة حلوة او مجاملة

NB كل ما زاد الـ *X chromosome* كل ما زاد احتمال الـ *Mental retardation* لذلك الـ *turner* ميحصلهاش *MR*
(كل ما تزود الـ *x* .. كل ما الشخص عقله يخف ويطول)

سؤال
Enumerate chromosomal disorders that cause MR ??
- *all autosomal*
- ونيجي للـ *sex chromosomal disorders* ... اللي يقول *turner* يسقط

- لذلك قال أحد علماء الوراثة.. إذا كان هناك لمرأة الحق أن تستعلي منصة القضاء .. فلتكن *turner* .. لأنها *female* واخدة *attitude* الـ *male* (عشان عنده *X* وحيدة .. فبتفكر بعقلها)

- لذلك الـ *superfemale* .. طويلة وهبلة

<u>سؤال شفوى</u> ،، إمتى الـ *Klinfelter* يخلف ؟؟؟ لو كان *Mosaic*

Treatment

نديله *testosterone* ليحسن الـ *somatic features* فقط لا غير

***Superfemale , supermale & fragile X $* → ملغيين عندهم**

- ودخل في الـ *In born eror* في الدقيقة الـ*50* من المحاضرة رقم *32*
الأهم منهم الـ *phenyl kentonuria and galactosemia*

انتهي بحمد الله

لمزيد من المواد المفرغة
على الفيس بوك
صفحة تفريغ المواد الطبية

www.facebook.com/dr.tafreegh

نحبكم في الله
إذا عجبك أي شيء متفرغ تابع لصفحة تفريغ المواد الطبية أو جروب تفريغ المواد الطبية
وحبيت حضرتك تنقله اتفضل
بذكر المصدر أو بدون
المهم أن المعلومة توصل لغيرك
واحتسب إنك بتوصل معلومة لغيرك
وإن شاء الله لك من الأجر الكثير بإذن الله
ويكون في خدمة الإسلام
ويكون سبب في علاج مريض بإختلاف اسمه أو جنسه أو دينه
اللهم اجعل عملنا خالصاً لوجهك الكريم
اللهم آمين
☺سلام بقا